

**Über die Wirkung von
Adipin- bzw. Decandicarbonsäure auf den
Fettstoffwechsel der Taubenleber in vivo**

Ernst Wolf

1964

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

**Über die Wirkung von
Adipin- bzw. Decandicarbonsäure auf den
Fettstoffwechsel der Taubenleber in vivo**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ernst Wolf
aus München

München 1964

Über die Wirkung von
Adipin- bzw. Decandicarbonsäure auf den
Feststoffwechsel der Taubenleber in vivo

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. SEITZ

Dekan: Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 10. 1964



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

EINLEITUNG	5
THEMA UND PROBLEMSTELLUNG	8
METHODIK	8
ERGEBNISSE	11
DISKUSSION	27
ZUSAMMENFASSUNG	30
LITERATURVERZEICHNIS	33
LEBENS LAUF	35

EINLEITUNG

Erst mit Hilfe der Isotopenindikatoren ist es möglich geworden, Aufklärung über Lokalisation, Reaktionsmechanismus und Halbwertszeit einer Substanz im lebenden Organismus zu erhalten.

Schoenheimer und Rittenberg (1) verabreichten 1936 Mäusen schweres Wasser (D_2O , Deuteriumoxyd) in solchen Mengen, daß der Deuteriumgehalt der Körperflüssigkeit ungefähr konstant blieb. Unter diesen Versuchsbedingungen betrug nach einigen Tagen der Deuteriumgehalt des Fettsäuren-Wasserstoffes die Hälfte des Deuteriumgehaltes des Körperwassers, was einer Halbwertszeit der Körperfettsäuren von wenigen Tagen entspricht. Später untersuchten Bernhard und Schoenheimer (2) sowie Stetten und Boxer (3) mittels der gleichen Indikatormethode die Erneuerung der Leberfettsäuren.

Stetten und Boxer fanden eine Halbwertszeit von 1,9 Tagen. Durch Versuche an lebenden Ratten (4) und in vitro an Leberschnitten (5) konnte Acetat als wichtige Ausgangssubstanz der Fettsäuren nachgewiesen werden. Nach Verabreichung von Natriumacetat, welches sowohl mit Deuterium als auch mit C^{13} markiert war, wurden in den Körperfettsäuren beide Indikatoren gefunden. Rittenberg und Bloch (6) folgerten daraus, daß beide Kohlenstoffatome des Essigsäuremoleküls an der Bildung der Fettsäuremoleküle teilnehmen und zeigten, daß jedes zweite Kohlenstoffatom des Fettsäuremoleküls markiert ist.

Diese Ergebnisse ließen ahnen, welche bedeutungsvolle Rolle der Essigsäure innerhalb des Fettstoffwechsels zukommt. Nun erwies sich aber die Essigsäure als sehr reaktionsträge, wenn man nicht am lebenden Tier, sondern mit Fermentsystemen arbeitet. Bei Versuchen mit Leberhomogenaten (7) konnte festgestellt werden, daß der Fettsäureoxydation ein Aktivierungsprozeß vorausgeht, bei dem ATP verbraucht wird. Der Mechanismus der Fettsäureaktivierung blieb zunächst unbekannt. Erst die grundlegende Entdeckung des Co-enzym A durch Lippmann (8) brachte die Klärung. Dieses Ergebnis wurde durch Stadtmann (9) und Ochoa (10) bestätigt. Den Beweis erbrachte Lynen (11) durch Isolierung der Verbindung aus Hefe.

Der erste Schritt des Fettsäureauf- bzw. abbaues besteht in einer Aktivierung der betreffenden Fettsäuren durch CoA mittels ATP. Man bezeichnet diesen Vorgang als "Zündung der Fettsynthese". Dabei werden nach Burton (12) 8 500 cal/Mol benötigt.

Die weiteren Reaktionsstufen der Fettsäuresynthese entsprechen nach neuesten Erkenntnissen nicht immer dem Fettsäureabbau. Man hat gefunden, daß Acetyl-CoA unter Wirkung eines spezifischen, biotinhaltigen Enzyms CO_2 zu Malonyl-CoA anlagert. Die Reaktion ist ATP-abhängig und dürfte über das aktive Carboxyl verlaufen. Dabei entsteht unter CO_2 -Abspaltung die β -Ketosäure. Die weiteren Umwandlungen verlaufen nun im wesentlichen als Umkehr der β -Oxydation ab.

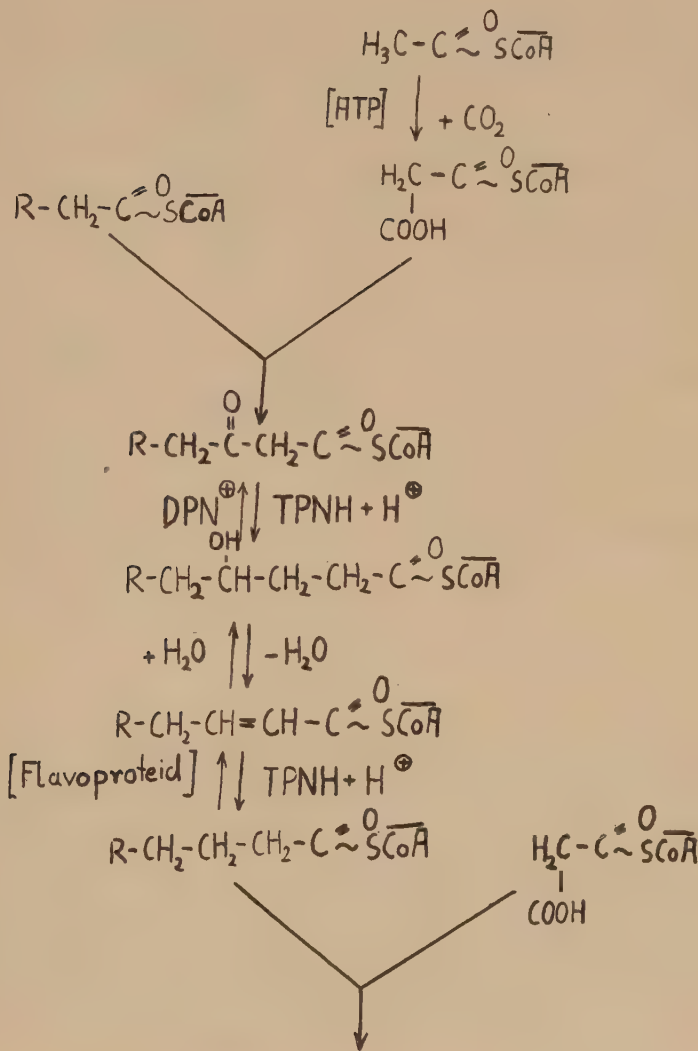
Im Hinblick auf die Arteriosklerose, deren Hauptursache in einer Störung des Fettstoffwechsels (14) zu suchen ist, scheint es angebracht einige Faktoren aufzuzählen, die zu einer Veränderung im Fettstoffwechsel führen können.

Der an zwei Stellen des Reaktionsschemas zur Hydrierung benötigte Wasserstoff wird durch die Codehydrase TPNH zur Verfügung gestellt. Diese entsteht im Verlaufe der Glykolyse bei der Dehydrierung der phosphorylierten Glukose zu 6-Phosphoglukonsäure. Die Höhe der Fettsäuresynthese ist demnach wie V.v. Brand und E. Helmreich (15) im Experiment nachweisen konnten, u. a. von einer ausreichenden Glykolyse abhängig.

Eine große Rolle im Fettstoffwechsel spielen auch die sog. lipotropen Substanzen, wie Cholin und der cyklische Alkohol Inosit. Versuche an Ratten zeigten, daß eine proteinarme Ernährung zur Leberverfettung führte. Setzte man hingegen dem Futter ein Aminosäuregemisch aus Threonin, Methionin, Valin und Histidin zu, so wurden bei der Autopsie normale Lebern gefunden (16). Hieraus folgerte man, daß gewisse essentielle Aminosäuren zur Cholinsynthese notwendig sind und die Cholinphosphatide einen Transport der Triglyceride von der Leber zur Peripherie erst ermöglichen.

Auch die Senkung des Cholesterinspiegels, der bei vielen Arteriosklerotikern erhöht ist, durch eine gezielte polyensäurereichen Diät, wurde in ungezählten Versuchen bestätigt.

Schema des Fettsäureaufbaues nach P. Karlson (13):



THEMA UND PROBLEMSTELLUNG

In dieser Arbeit soll mit Hilfe von C^{14} markierten Na-Acetat untersucht werden, welchen Einfluß Adipinsäure und Decandicarbonsäure (Abkürzung: Decandisäure) auf den Fettstoffwechsel der Taubenleber in vivo haben. Insbesondere ob sie eine Senkung oder Steigerung der Fettsynthese bewirken. Diese Versuche werden im Rahmen eines umfassenden Arbeitsprogrammes, das sich mit dem Einfluß der verschiedensten Stoffe auf die Fettsynthese beschäftigt, durchgeführt. Bei den verwendeten Dicarbonsäuren handelt es sich um feste, gut kristallisierte Substanzen, die im Wasser nur sehr begrenzt löslich sind. Die Lösungen reagieren sauer. Verglichen mit den Fettsäuren besitzen sie höhere Dissoziationskonstanten, sie sind also stärkere Säuren.

In der Natur wurde Adipinsäure im Rübensaft nachgewiesen. Höhere Dicarbonsäuren sind in der Korksubstanz aufgefunden worden, so z. B. Eikosandicarbonsäure.

Chemische Daten der im Versuch verwendeten Säuren (nach P. Karrer) (17)

Adipinsäure:	Schmp.	Lös. in % in H_2O von 20°	Diss. kon.
	153°	$1.5 \cdot 10^{-2}$ K_1	$3.90 \cdot 10^{-5}$
		K_2	$5.29 \cdot 10^{-6}$
Decandisäure:	126°	-----	-----

METHODIK

a) Vorbehandlung der Versuchstiere mit Dicarbonsäuren:

Für die Versuche werden junge Tauben im guten Ernährungszustand verwendet. Die Tauben bekommen am Vortag des Versuchs zweimal, früh und abends, und am Versuchstag selbst, mindestens eine Stunde vor Versuchsbeginn, eine Tablettenkapsel gefüllt mit Adipin - bzw. Decandisäure, in den Kropf eingeführt. Die Kapseln sind mit 150 mg, 250 mg oder 500 mg der betreffenden Säure angefüllt. Die Art der Verfütterung einer Säure (3mal 150 mg Gruppe I, 3mal 250 mg Gruppe II oder 3mal 500 mg Gruppe III) ergibt die Einteilung in 3 Versuchsgruppen pro Säure. Einige Tauben werden ohne Vorbehandlung für die Versuche verwendet. Diese Tiere nennen wir Kontrolltauben.

Nach diesen vorbereitenden Maßnahmen beginnt der eigentliche Versuch.

b) **Atmungsversuch:**

Der Taube wird 1 ml einer Na-C^{14} -Acetatlösung mit einer Radioaktivität von $3 \cdot 10^6$ Imp/min. mit der gleichen Menge Wasser in den Kropf instilliert. Daraufhin wird die Taube sofort in einen Stoffwechselkäfig aus Glas von ca. 3 l Inhalt gebracht. Eine Wasserstrahlpumpe sorgt für eine konstante Durchströmung des Stoffwechselkäfigs mit Luft. Eine vorgeschaltete Waschflasche mit Na OH bindet das CO_2 der angesaugten Frischluft. Die abgesaugte Ausatemungsluft der Taube wird in zwei mit 20% iger Na OH gefüllte Absorptionsgefäße, die hintereinander geschaltet sind, geleitet. Dadurch wird das gesamte $\text{C}^{14}\text{O}_2 + \text{CO}_2$ absorbiert. Ein Zweiweghahn sorgt für die kontinuierliche Absorption von CO_2 , während der Versuchsdauer von 2 1/2 Stunden.

Nach 15, 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten von Beginn des Versuches an gerechnet, wird dann das in Na OH aufgefangene C^{14}O_2 von den Absorptionsgefäßen in Bechergläser umgeschüttet. Nach Zugabe von 5-10 ml 25 %igem Ammoniumchlorid wird der Inhalt der einzelnen Bechergläser zum Sieden erhitzt und tropfenweise heiße 28% ige Bariumchloridlösung zugegeben. Die Kohlensäure fällt als $\text{Ba C}^{14}\text{O}_3$ aus. Das Ba CO_3 wird dann in Filter aufgefangen. Die Filter werden bei ca. 70° im Trockenschrank 12 Stunden bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und verbleiben anschließend 1 Stunde im Exsiccator. Die Filter werden gewogen und durch Subtraktion der Filterleergewichte das Gewicht des abgeschiedenen Ba CO_3 bestimmt. Ein Teil des Ba CO_3 wird in einem Mörtel zerrieben und eine Spatelspitze davon in einem Reagenzglas mit absolutem Alkohol aufgeschwemmt. Von dieser Suspension werden ein paar Tropfen auf zwei Aluminiumplättchen von 30 mm Durchmesser und 3 mm hohem Rand pipettiert. Der absolute Alkohol verdunstet schnell und nach zwei Stunden kann das Gewicht der aufgetropften Menge BaCO_3 festgestellt werden. Die Belegung der Plättchen soll möglichst niedrig gehalten werden, um die Selbstabsorption so niedrig wie möglich zu halten. Übersteigt die Belegung $1 \text{ mg BaCO}_3/\text{cm}^2$, so muß die Selbstabsorption nach den Richtlinien, die in "Isotopic Carbon" (18) angegeben sind, errechnet werden. Die Aktivität des $\text{BaC}^{14}\text{O}_3$ auf den beiden Plättchen wird je zwei Minuten im Methandurchflußzähler (Frieske & Höpfner, Erlangen) gemessen. Abschließend erfolgt die Umrechnung auf die in den einzelnen Zeitabständen ausgeschiedenen Portionen aktiven und inaktiven Carbonats.

c) Leberaufbereitung:

Nach Beendigung des Atmungsversuches wird die Taube getötet und die Leber freipräpariert. Bindegewebe und Blutkoagula werden von der Leber entfernt, die Leber abgetrocknet und davon 8 Gramm abgewogen. Hierauf werden diese 8 Gramm Leber mit 8 cm^3 aqua bidest. versetzt und bei 1200 Umdrehungen/min 2 Minuten lang im Homogenisator (Fa. E. Bühler, Tübingen) homogenisiert. 10 Gramm des Homogenats, d.h. 5 Gramm Leber, werden in einem Rundkolben mit 500 ml Bloor'scher Lösung (1 Teil Äther, 3 Teile 96%iger Alkohol) versetzt. Dieses Gemisch wird bei 70° im Wasserbad eine Stunde lang am Rückflußkühler gekocht, um die Gesamtfette zu extrahieren. Danach wird der Überstand abfiltriert und der Bodensatz mit etwa 200 ml Chloroform und 40 ml Methanol nochmals eine halbe Stunde bei 70° im Wasserbad am Rückflußkühler gekocht, um die letzten Fettreste zu extrahieren. Das restliche Gemisch wird durch das benützte Filter gegeben und der Filtersatz mit Chloroform nachgewaschen.

Das gesamte Filtrat wird nun im Wasserstrahlvacuum bei 50° im Wasserbad bis zur Trockne eingedampft und zuletzt mit 20 ml absolutem Alkohol versetzt und nochmals verdampft, um das restliche Wasser zu entfernen.

Der Rückstand enthält die markierten Gesamtfette, die in Petroläther gelöst und in ein Meßkölbchen von 25 ml abfiltriert und auf 25 ml aufgefüllt werden. Von dieser Lösung wird je 1 ml auf zwei Aluminiumplättchen von 30 mm $\varnothing$ und 3 mm Randhöhe gegossen, die vorher mit einem Blättchen aus Lenspaper "Josta Klar" mit Siliconöl der Fa. Josta, G.m.b.H., München, belegt wurden. Nachdem der Petroläther an der Luft verdampft ist, können die Aluminiumplättchen im Methandurchflußzähler gemessen werden. Von den übrigen 23 ml - Lösung werden 7 ml in ein gewogenes Wägeschälchen abpipettiert, zur Trockne gebracht, bei 105° erwärmt und gewogen, um so die spezifische Aktivität (Imp./min. $\cdot$ Trockensubstanz) der Gesamtfette er rechnen zu können. Die restlichen 16 ml werden, zur Auftrennung in eine acetonlösliche und eine acetonunlösliche Fraktion, eingedampft und auf 0° abgekühlt. Unter ständigem Rühren werden etwa 30 ml eisgekühltes Aceton zugegeben. Zur vollständigen Fällung wird das Gemisch mindestens 12 Stunden lang im Kühlschrank stehen gelassen. Dabei bleiben die Neutralfette in Lösung und die Phosphatide fallen als feinflockiger Niederschlag aus. Die gelösten Neutralfette werden abpipettiert und in ein Reagenzglas filtriert. Der Rückstand der Phosphatide mit 15 ml Aceton versetzt, stehen gelassen, abpipettiert und nochmals durch dasselbe Filter gegeben. Die Lösung der Neutralfette wird eingedampft, der verbleibende Rückstand in Petroläther gelöst

und in ein Meßkölbchen auf 10 ml aufgefüllt. Die ausgefallenen Phosphatide werden auch im Wasserbad getrocknet, ebenfalls in Petroläther gelöst und in ein Meßkölbchen auf 10 ml aufgefüllt. Von den gelösten Neutralfetten und Phosphatiden werden wie bei den Gesamtfetten, je zwei Plättchen mit 1 ml gegossen und im Menthandurchflußzähler gemessen. Vor jeder Meßreihe muß der Nullwert des Gerätes ermittelt werden. Um auch die spezifischen Aktivitäten (Imp./Min. $\cdot$ Trockensubstanz in mg) der Neutralfette und Phosphatide zu erhalten, werden die restlichen 8 ml der beiden Meßkölbchen in zwei abgewogene Wägeschälchen umgegossen, eingedampft, im Trockenschrank zur Gewichtskonstanz gebracht und anschließend gewogen.

Die Aktivitätswerte der einzelnen Fett-Fraktionen lassen sich wie folgt errechnen:

a) Aktivität der Gesamtfette = Gemessene Imp./min. $\cdot$ 25

b) Aktivität der Neutralfette

$$= \frac{\text{Gemessene Impulse/min} \cdot 25 \cdot 10}{16}$$

bzw. Phosphatide

c) Spezifische Aktivität:

$$\text{Für Gesamtfette} = \frac{\text{Gemessene Imp./min.} \cdot 7}{\text{Trockensubstanz in mg}}$$

Für Neutralfette

$$\text{bzw. Phosphatide} = \frac{\text{Gemessene Imp./min.} \cdot 10}{\text{Trockensubstanz in mg} \cdot 8}$$

ERGEBNISSE

a) Atmungsversuche:

Tabelle 1 zeigt die quantitative Ausscheidung von aktiven und inaktiven CO_2 , das als Bariumcarbonat in Gramm bestimmt wurde. In den Schaubildern 1 - 3 kommen die Aktivitäten der C^{14}O_2 - Ausscheidung (in Imp. $10^4/\text{min}$) aller 7 Versuchsgruppen, getrennt, den einzelnen Meßzeiten gemäß und als Summenkurve (d. h. die Einzelwerte werden addiert), zur Darstellung. Die Werte für diese Kurven sind in den Tabellen 2 und 3 enthalten.

b) Leberaufbereitung:

In den Tabellen 4 - 5 und den dazugehörigen Schaubildern sind die Ergebnisse der Leberaufbereitung enthalten. Alle Fettwerte beziehen sich auf 5 Gramm Leber. Die Umrechnung auf das Gesamtgewicht der Leber hat sich als unfruchtbar erwiesen. In Tabelle 4 sind die Aktivitäten der Gesamtfette, Neutralfette und Phosphatide aufgezeichnet. Am Rande wird jeweils das Verhältnis der Aktivitäten von Neutralfetten zu Phosphatiden ($N : P$) angegeben. In Tabelle 5 sind die Werte der spezifischen Aktivitäten dargestellt. Das Verhältnis $N : P$ wird hier ebenso angegeben. In den Schaubildern 4 - 5 werden die Aktivitäten und spezifischen Aktivitäten von Gesamtfetten, Neutralfetten und Phosphatiden sämtlicher Versuchsgruppen graphisch als Säulen dargestellt.

Tabelle 1: Ausscheidung des gesamten Ba CO₃ in Gramm in den einzelnen Zeitintervallen.

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'	
Kontrolltauben:							Summe:
1	2,09	2,50	4,86	3,40	3,28	3,47	
2	1,70	2,34	3,81	3,33	3,14	4,19	
3	2,14	2,53	5,39	3,65	2,87	3,35	
4	2,28	2,71	4,46	4,35	3,15	3,76	
5	<u>2,26</u>	<u>2,35</u>	<u>4,53</u>	<u>3,41</u>	<u>4,13</u>	<u>3,16</u>	
	2,09	2,49	4,61	3,63	3,31	3,59	19,72
Adipinsäure-Tauben							
Gruppe I							
6	1,55	1,50	2,59	3,64	3,66	3,08	
7	1,50	1,73	2,69	3,27	4,37	3,92	
8	1,85	1,56	2,60	2,02	2,78	1,83	
9	1,81	1,96	1,84	3,60	4,07	2,71	
10	<u>2,02</u>	<u>2,10</u>	<u>3,33</u>	<u>3,61</u>	<u>3,41</u>	<u>2,11</u>	
	1,74	1,77	2,61	3,43	3,66	2,73	15,94
Gruppe II							
11	2,85	2,35	3,06	2,98	3,32	2,91	
12	2,06	2,06	2,14	1,70	3,58	3,36	
13	2,85	1,51	3,01	1,73	3,43	3,23	
14	1,86	2,24	3,71	3,90	2,97	3,36	
15	<u>1,65</u>	<u>2,19</u>	<u>3,39</u>	<u>2,92</u>	<u>4,04</u>	<u>3,79</u>	
	2,25	2,07	3,06	2,64	3,47	3,33	16,82
Gruppe III							
16	---	2,15	3,44	3,66	4,13	3,43	
17	2,03	2,71	2,68	3,13	2,89	4,11	
18	2,08	2,06	2,76	2,60	2,90	3,24	
19	1,33	1,82	2,75	2,46	2,62	2,85	
20	<u>1,62</u>	<u>2,46</u>	<u>3,00</u>	<u>3,84</u>	<u>3,58</u>	<u>2,84</u>	
	1,76	2,04	2,92	3,14	3,22	3,29	16,37

Tabelle 1: Ausscheidung des gesamten Ba CO_3 in Gramm in den einzelnen Zeitintervallen.

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'	Summe:
Decandisäure-Tauben							
Gruppe I							
21	1,16	1,26	1,93	2,09	2,28	2,65	
22	1,79	1,63	2,95	2,24	2,63	2,49	
23	1,69	2,01	3,42	2,44	3,15	3,70	
24	2,30	1,90	2,69	2,55	2,31	3,30	
25	1,20	1,95	2,93	2,70	2,36	3,26	
26	<u>2,60</u>	<u>1,87</u>	<u>3,34</u>	<u>2,99</u>	<u>3,38</u>	<u>3,16</u>	
	1,79	1,77	2,88	2,50	2,72	3,09	14,75
Gruppe II							
27	1,77	2,29	2,60	1,45	3,32	1,94	
28	2,36	2,08	2,65	2,76	3,17	3,01	
29	1,69	1,27	2,31	3,42	3,65	2,55	
30	1,42	1,41	2,91	1,69	2,20	1,62	
31	1,57	1,60	3,26	2,15	3,18	3,34	
32	<u>2,23</u>	<u>1,62</u>	<u>3,45</u>	<u>2,95</u>	<u>3,68</u>	<u>3,20</u>	
	1,84	1,71	2,86	2,40	3,20	2,61	14,62
Gruppe III							
33	1,44	1,80	1,99	3,01	2,49	3,21	
34	2,44	2,02	2,80	2,15	3,46	3,38	
35	1,41	1,90	3,58	3,99	3,93	4,09	
36	1,78	1,36	2,85	1,87	3,34	2,90	
37	<u>1,58</u>	<u>1,30</u>	<u>2,10</u>	<u>1,99</u>	<u>3,10</u>	<u>2,27</u>	
	1,73	1,67	2,66	2,60	3,26	3,17	15,09

Tabelle 2: Gesamtaktivität der $C^{14}O_2$ -Ausscheidung in Imp. 10^4 /min. in den einzelnen Zeitintervallen.

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
Kontrolltauben:						
1	24,24	37,29	96,23	54,27	58,12	46,71
2	30,44	36,74	112,95	64,80	43,10	84,59
3	21,92	41,13	70,80	66,93	50,32	45,38
4	38,03	39,07	115,63	52,51	42,28	61,18
5	<u>25,87</u>	<u>42,19</u>	<u>61,08</u>	<u>61,78</u>	<u>47,63</u>	<u>59,17</u>
	28,10	39,28	91,34	60,06	48,29	59,40
Adipinsäure-Tauben						
Gruppe I						
6	2,17	48,60	21,50	55,69	---	30,80
7	---	38,92	53,26	37,93	44,14	29,01
8	8,32	20,28	49,40	37,77	44,48	26,35
9	7,96	12,15	38,27	100,80	139,19	46,88
10	<u>9,29</u>	<u>22,47</u>	<u>54,28</u>	<u>73,28</u>	<u>62,06</u>	<u>35,87</u>
	6,93	28,48	43,34	61,09	72,47	33,78
Gruppe II						
11	22,52	---	---	53,04	44,49	33,17
12	18,75	39,55	60,78	49,47	90,57	84,34
13	26,50	15,55	52,37	22,84	85,75	35,21
14	1,09	14,11	39,33	33,15	25,24	18,82
15	<u>9,24</u>	<u>8,32</u>	<u>37,29</u>	<u>42,63</u>	<u>40,80</u>	<u>26,53</u>
	15,62	19,38	47,44	40,22	57,37	39,61
Gruppe III						
16	---	2,41	48,50	31,20	68,55	55,56
17	7,10	15,17	23,05	58,53	58,37	109,86
18	6,24	12,36	30,64	32,50	54,81	58,32
19	15,16	49,69	50,87	56,33	49,78	52,15
20	<u>2,59</u>	<u>30,75</u>	<u>81,60</u>	<u>84,48</u>	<u>60,86</u>	<u>44,02</u>
	7,77	26,41	46,93	52,64	58,47	63,98

Tabelle 2: Gesamtaktivität der $C^{14}O_2$ Ausscheidung in Imp. 10^4 /min.
in den einzelnen Zeitintervallen :

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
Decandisäure-Tauben						
Gruppe I						
21	3,48	10,71	32,81	40,34	39,22	49,55
22	23,09	21,52	33,04	46,37	48,13	34,86
23	10,48	24,12	27,70	42,21	39,69	29,97
24	16,56	18,43	44,38	66,01	35,80	48,51
25	6,36	31,00	77,64	55,08	42,24	47,92
26	<u>19,50</u>	<u>32,72</u>	<u>60,79</u>	<u>64,58</u>	<u>57,46</u>	<u>41,08</u>
	13,24	23,08	46,06	52,43	43,75	41,98
Gruppe II						
27	18,05	40,07	47,32	21,02	38,18	29,68
28	7,79	16,64	34,98	48,85	63,40	39,13
29	23,32	36,70	30,49	84,82	51,10	22,95
30	14,63	24,39	29,10	29,07	36,96	36,61
31	14,91	15,68	66,50	43,21	48,34	41,42
32	<u>12,71</u>	<u>9,56</u>	<u>35,19</u>	<u>25,66</u>	<u>35,69</u>	<u>34,56</u>
	15,23	23,84	40,59	42,11	45,61	34,05
Gruppe III						
33	7,78	22,86	42,19	65,62	45,32	54,57
34	11,22	20,20	56,00	32,89	47,75	35,15
35	13,82	28,50	---	59,85	84,49	35,58
36	26,70	23,12	---	42,07	68,80	26,97
37	<u>20,07</u>	<u>5,20</u>	<u>57,75</u>	<u>61,89</u>	<u>89,90</u>	<u>37,00</u>
	15,91	19,99	51,46	52,46	67,25	37,85

Tabelle 3: Gesamtaktivität der $C^{14}O_2$ Ausscheidung in Imp. $10^4/\text{min}$.

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
Kontrolltauben:						
1	24,24	61,53	157,76	212,03	270,15	316,86
2	30,44	67,18	180,13	244,93	288,03	372,62
3	21,92	63,05	133,85	200,78	251,10	296,48
4	38,03	77,10	192,73	245,24	287,52	348,70
5	<u>25,87</u>	<u>68,06</u>	<u>129,14</u>	<u>190,14</u>	<u>190,92</u>	<u>297,71</u>
	28,10	67,38	158,72	218,78	267,07	326,48

Adipinsäure-Tauben
Gruppe I

6	2,17	50,77	72,27	127,96	200,43	231,23
7	---	45,85	99,11	137,04	118,18	210,19
8	8,32	28,60	78,00	115,77	160,25	186,60
9	7,96	20,11	58,38	159,18	298,37	345,25
10	<u>9,29</u>	<u>31,76</u>	<u>86,04</u>	<u>159,32</u>	<u>221,18</u>	<u>257,05</u>
	6,93	35,41	78,75	139,84	212,31	246,09

Gruppe II

11	22,52	41,90	89,34	142,38	186,87	220,04
12	18,75	58,30	119,08	168,55	259,12	343,46
13	26,50	42,05	94,42	117,26	203,01	238,22
14	1,09	15,20	54,53	87,68	112,92	131,74
15	<u>9,24</u>	<u>17,56</u>	<u>54,85</u>	<u>97,48</u>	<u>138,28</u>	<u>164,81</u>
	15,62	35,00	82,44	122,66	180,03	219,64

Gruppe III

16	---	10,18	58,68	89,88	158,43	213,99
17	7,10	22,27	45,32	103,85	162,22	272,08
18	6,24	18,60	59,24	91,74	146,55	204,87
19	15,15	64,85	115,72	172,05	221,83	273,98
20	<u>2,59</u>	<u>33,34</u>	<u>114,94</u>	<u>199,42</u>	<u>260,28</u>	<u>304,30</u>
	7,77	34,18	81,11	133,75	192,22	256,20

Tabelle 3: Gesamtaktivität der $C^{14}O_2$ Ausscheidung in Imp. $10^4/\text{min.}$

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
Decandisäure-Tauben						
Gruppe I						
21	3,48	14,19	47,00	87,34	126,56	176,11
22	23,09	44,61	77,64	124,01	172,14	207,00
23	10,48	44,60	72,30	114,51	154,20	184,17
24	16,56	34,99	79,37	145,38	181,18	229,69
25	6,36	37,36	115,00	170,08	212,32	260,24
26	<u>19,50</u>	<u>52,22</u>	<u>113,01</u>	<u>177,59</u>	<u>235,05</u>	<u>276,13</u>
	13,24	38,00	84,06	136,49	180,24	222,22
Gruppe II						
27	18,05	58,12	105,44	126,46	164,64	194,32
28	7,79	24,43	59,41	108,26	171,66	210,79
29	23,32	60,02	90,51	175,33	226,43	249,38
30	14,63	39,02	68,12	97,19	134,15	170,76
31	14,91	30,59	97,09	140,30	188,64	230,06
32	<u>12,71</u>	<u>22,27</u>	<u>57,46</u>	<u>83,12</u>	<u>118,81</u>	<u>153,37</u>
	15,23	39,07	79,66	121,77	167,38	201,43
Gruppe III						
33	7,78	30,64	72,83	138,45	183,77	238,34
34	11,22	31,42	87,42	120,31	168,06	203,21
35	13,82	42,32	94,30	154,15	238,64	274,22
36	26,70	49,82	101,80	143,87	212,67	239,64
37	<u>20,07</u>	<u>25,27</u>	<u>83,02</u>	<u>144,91</u>	<u>234,81</u>	<u>271,81</u>
	15,91	35,90	87,88	140,34	207,59	245,44

Schaubild 1: Kontrolltauben

----- Gesamt- $C^{14}O_2$ -Ausscheidung
 — Einzelwerte der $C^{14}O_2$ -Ausscheidung

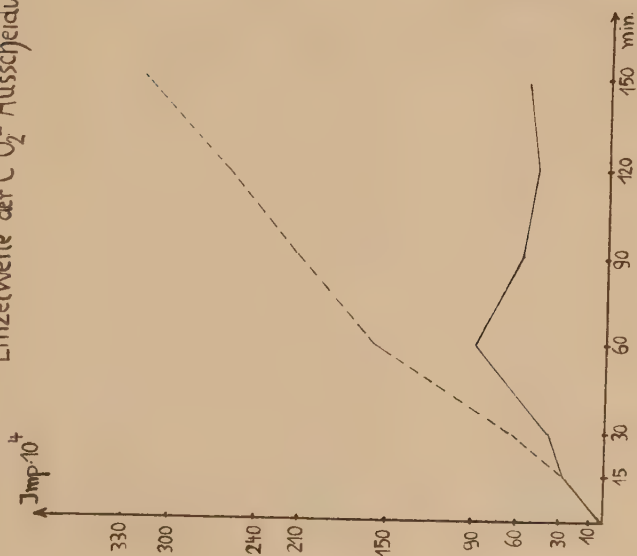


Schaubild 2: Adipins.-Tauben Gruppe I, II, III

----- Gesamt- $C^{14}O_2$ -Ausscheidung
 — Einzelwerte der $C^{14}O_2$ -Ausscheidung

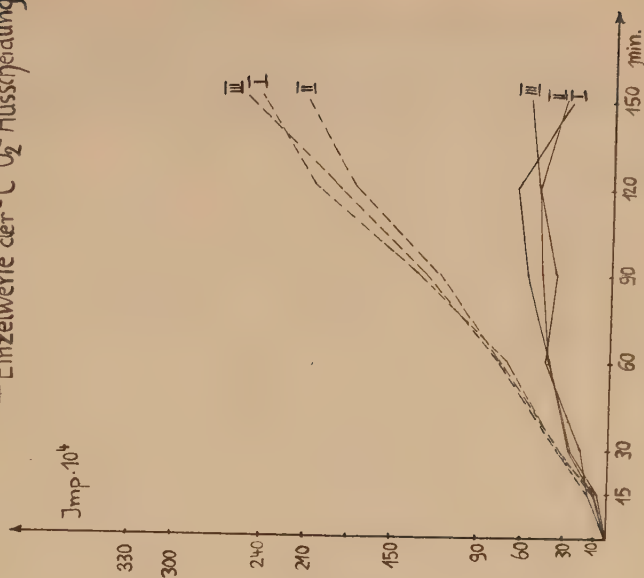


Schaubild 3: Decandis.-Tauben Gruppe I. II. III.

----- Gesamt- $C^{14}O_2$ -Ausscheidung

———— Einzelwerte der $C^{14}O_2$ -Ausscheidung

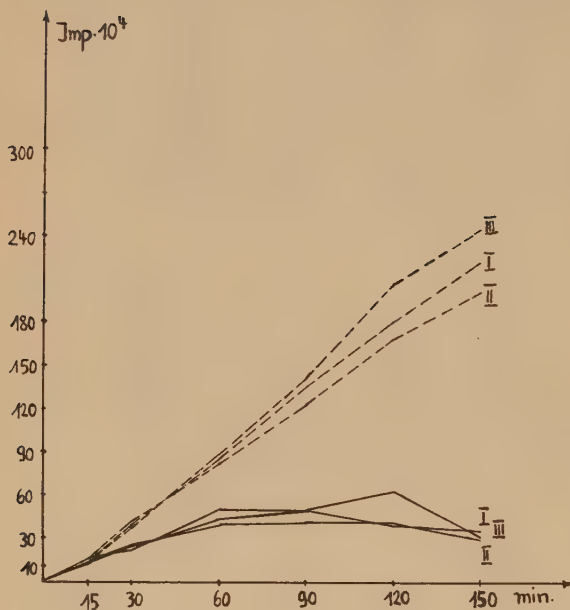


Tabelle 4: Leberaufbereitung

Aktivitäten der einzelnen Fettfraktionen:

Versuch Nr.	Gesamtfette in Imp. 10^4 /min.	Neutralfette in Imp. 10^4 /min.	Phosphatide in Imp. 10^4 /min.	N : P
-------------	-------------------------------------	--------------------------------------	-------------------------------------	-------

Kontrolltauben:

1	8,83	4,41	2,95	
2	5,20	1,99	3,22	
3	8,11	2,74	3,15	
4	4,76	1,45	2,57	
5	<u>6,35</u>	<u>2,97</u>	<u>2,30</u>	
	6,65	2,71	3,04	1:1,12

Adipinsäure-Tauben

Gruppe I

6	3,24	0,70	1,62	
7	2,67	0,59	1,44	
8	1,85	0,42	1,25	
9	6,58	1,27	2,95	
10	<u>2,45</u>	<u>0,56</u>	<u>1,54</u>	
	3,36	0,71	1,76	1:2,48

Gruppe II

11	3,19	0,99	1,69	
12	1,93	0,68	1,30	
13	3,24	0,91	2,26	
14	4,14	0,93	2,11	
15	<u>5,20</u>	<u>0,57</u>	<u>3,07</u>	
	3,54	0,82	2,09	1:2,55

Gruppe III

16	3,79	0,51	2,70	
17	4,51	0,63	2,79	
18	2,26	0,30	1,66	
19	3,40	0,57	2,39	
20	<u>3,72</u>	<u>0,87</u>	<u>1,62</u>	
	3,54	0,58	2,23	1:3,84

Tabelle 4: Leberaufbereitung

Aktivitäten der einzelnen Fettfraktionen:

Versuch Nr.	Gesamtfette in Imp. 10^4 /min.	Neutralfette in Imp. 10^4 /min.	Phosphatide in Imp. 10^4 /min.	N:P
Decandisäure-				
Tauben				
Gruppe I				
21	2,41	0,49	1,29	
22	5,25	1,48	3,18	
23	5,68	1,10	2,67	
24	2,48	0,72	1,81	
25	1,96	0,46	1,22	
26	<u>4,76</u>	<u>0,90</u>	<u>1,44</u>	
	3,76	0,86	1,93	1:2,25
Gruppe II				
27	5,25	2,02	2,70	
28	3,62	1,52	1,09	
29	0,98	0,21	0,54	
30	1,56	0,29	1,08	
31	1,73	0,47	0,97	
32	<u>3,11</u>	<u>0,72</u>	<u>1,42</u>	
	2,71	0,87	1,30	1:1,49
Gruppe III				
33	2,39	0,63	1,23	
34	4,45	1,50	2,38	
35	3,58	1,09	1,78	
36	2,77	0,81	1,68	
37	<u>1,61</u>	<u>0,27</u>	<u>0,91</u>	
	2,96	0,86	1,60	1:1,85

Tabelle 5: Leberaufbereitung

Spezifische Aktivitäten der einzelnen Fettfraktionen

(Imp./min · mg Trockensub.)

Versuch Nr.	Gesamtfette (Imp./mg. min)	Neutralfette (Imp./mg. min)	Phosphatide (Imp./mg. min)	N : P
Kontrolltauben:				
1	167	338	255	
2	207	359	385	
3	273	438	399	
4	213	386	301	
5	<u>189</u>	<u>341</u>	<u>321</u>	
	209	372	332	1 : 0,87

Adipinsäure-Tauben

Gruppe I

6	107	183	208	
7	132	210	215	
8	70	100	82	
9	386	400	560	
10	<u>51</u>	<u>61</u>	<u>77</u>	
	149	190	228	1 : 1,20

Gruppe II

11	142	221	177	
12	74	118	85	
13	108	236	172	
14	169	288	315	
15	<u>161</u>	<u>72</u>	<u>163</u>	
	130	187	182	1 : 0,97

Gruppe III

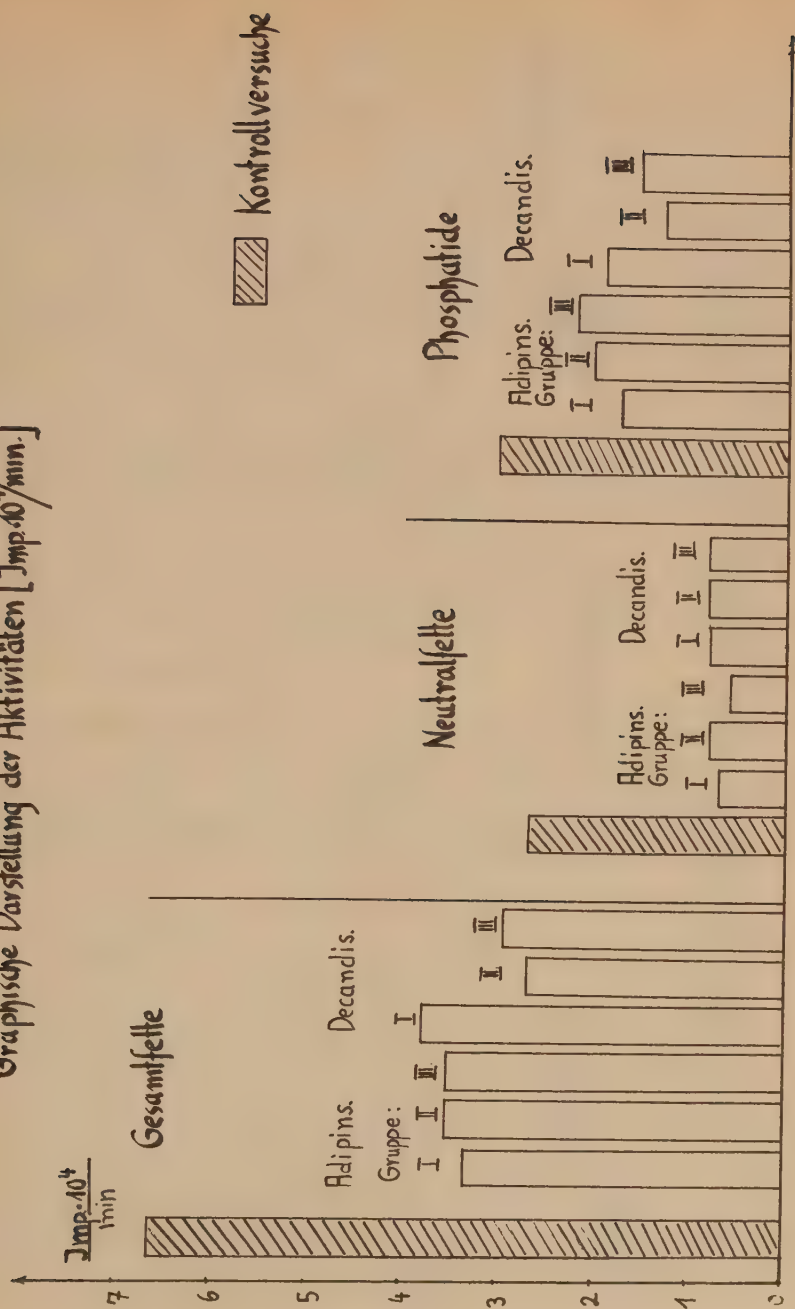
16	141	128	198	
17	166	177	212	
18	141	82	108	
19	137	176	273	
20	<u>157</u>	<u>259</u>	<u>166</u>	
	148	164	189	1 : 1,15

Tabelle 5: Leberaufbereitung

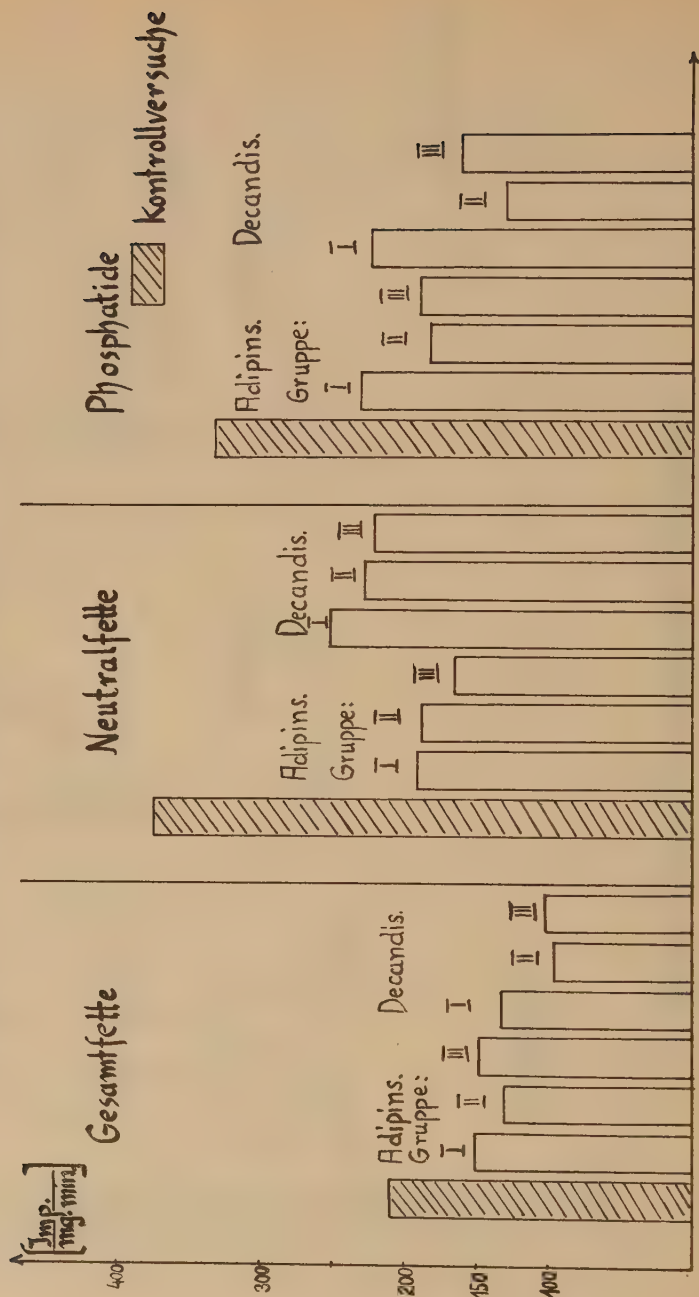
Spezifische Aktivitäten der einzelnen Fettfraktionen:

Versuch Nr.	Gesamtfette (Imp./mg. min)	Neutralfette (Imp./mg. min)	Phosphatide (Imp./mg. min)	N : P
Decandisäure- Tauben				
Gruppe I				
21	93	153	118	
22	186	413	301	
23	194	374	282	
24	74	141	157	
25	72	124	128	
26	<u>177</u>	<u>306</u>	<u>341</u>	
	132	251	221	1 : 0,88
Gruppe II				
27	168	511	118	
28	96	338	97	
29	42	67	56	
30	54	51	94	
31	83	106	120	
32	<u>138</u>	<u>283</u>	<u>288</u>	
	96	226	128	1 : 0,57
Gruppe III				
33	101	213	170	
34	170	415	225	
35	108	328	170	
36	66	101	139	
37	<u>63</u>	<u>45</u>	<u>101</u>	
	101	220	161	1 : 0,73

Graphische Darstellung der Aktivitäten [Imp. $\cdot 10^4$ /min.]



Graphische Darstellung der spezifischen Aktivitäten [$\text{Imp.}/\text{min} \cdot \text{mg}$]



DISKUSSION

Um das Verhalten von Dicarbonsäuren im tierischen Organismus zu erforschen, wurden schon viele Versuche, insbesondere von Flaschenträger und Verkade an Hunden durchgeführt.

Aufgabe dieser Arbeit sollte es sein, die Auswirkungen von Adipin- und Decandisäure auf den Fettstoffwechsel der Taubenleber in vivo mittels markiertem Acetat zu untersuchen. Die Auswertung der Versuche zeigte, obwohl die Meßergebnisse eines in vivo Versuches einer großen physiologischen Schwankungsbreite unterliegen, markante Unterschiede zwischen Kontroll-, Adipin- und Decandisäure-Tauben.

Der Mittelwert aller Versuche der Gesamt - $\text{Ba C}^{14}\text{O}_3$ - Ausscheidung für Kontrolltauben liegt bei $326 \cdot 10^4$ Imp./min. Gesamtaktivität. Eine dreimalige Fütterung mit 150 mg Adipinsäure (Gruppe I) bewirkt hingegen schon eine Verminderung der $\text{Ba C}^{14}\text{O}_3$ - Ausscheidung auf $246 \cdot 10^4$ Imp./min., während Gruppe II ($3 \cdot 250$ mg) sogar nur eine Ausscheidung von $220 \cdot 10^4$ Imp./min. Gesamtaktivität zu läßt. Eigenartigerweise zeigte die stärkste Dosis, 3 mal 500mg Adipinsäure (Gruppe III) mit $256 \cdot 10^4$ Imp./min. Gesamtaktivität keinen auffallend stärkeren Effekt. Die Begründung hierfür dürfte in einer Überschreitung der Verträglichkeitsgrenze liegen.

Die Sektion der Tauben dieser Versuchsgruppe ergab entzündliche Schleimhautveränderungen im gesamten Intestinaltrakt. Ähnliche Ergebnisse finden wir bei den Decandisäure-Tauben. Nur zeigen hier Gruppe I und Gruppe II mit $222 \cdot 10^4$ Imp./min. Gesamtaktivität eine noch stärkere Verminderung der C^{14} -Ausscheidung. Allgemein kann gesagt werden, daß die Decandisäure eine stärkere Hemmung der $\text{Ba C}^{14}\text{O}_3$ -Ausscheidung bewirkt als die Adipinsäure.

Um einen Einblick zu erhalten, ob die gesamte CO_2 -Ausscheidung (aktives und inaktives CO_2) durch Adipin- bzw. Decandisäure verringert wird, oder nur eine Hemmung der C^{14}O_2 -Ausscheidung vorliegt, wurde auch die durchschnittliche Gesamtausscheidung von Ba CO_3 in Gramm gemessen (siehe Tabelle I). Dabei zeigten die Kontrolltauben mit 19,72 Gramm die höchste Ausscheidung. Den niedrigsten Wert erzielten Decandisäure-Tauben Gruppe II mit 14,62 Gramm. Die übrigen Versuchsgruppen lagen alle bei 16 Gramm. Auffallend ist, daß sich das Verhältnis $\text{CO}_2 : \text{C}^{14}\text{O}_2$ bei stärkerer Verminderung der Gesamtausscheidung von Ba CO_3 (aktives und inaktives) zugunsten des inaktiven CO_2 verschiebt (d.h. es wird gegenüber der Norm prozentual weniger C^{14}O_2 ausgeschieden.) Eine Besonderheit zeigt auch die quantitative Verteilung der C^{14}O_2 -Ausscheidung innerhalb der einzelnen Zeitintervalle. Siehe Tabelle II und dazugehörige

Schaubilder. Während die Kontrolltauben ihre maximale C^{14} -Ausscheidung bei 60 Min. nach Versuchsbeginn haben, zeigen die mit Adipin- bzw. Decandisäure gefütterten Tauben eine Verzögerung.

Das Maximum der $C^{14}O_2$ -Ausscheidung hat sich bei den Dicarbonsäure-Tauben zur 120. Minute hin verschoben. In einer Versuchsgruppe (Adipinsäure, Gruppe III) tritt es sogar erst am Ende des Versuchs, zwischen 120. und 150. Minute auf.

Diese eingeschränkte und verzögerte CO_2 -Ausscheidung könnte folgendermaßen erklärt werden:

Dicarbonsäuren mit 6, 8, 10 C-Atomen sind schwer oxydierbar und werden bis zu 60% unverbrannt ausgeschieden (19). Die schockweise Belastung mit verhältnismäßig hohen Dosen dieser Säuren kann zu einer Überlastung der Alkalireserve im Blut führen. CO_2 kann in der Lunge nicht mehr genügend abgeatmet werden und bleibt im Gewebe liegen. Möglicherweise bewirken hohe Konzentrationen von Abbauprodukten jener Säuren eine kompetitive Hemmung im Zitronensäurezyklus, ähnlich dem klassischen Beispiel Malonsäure - Bernsteinsäure gegenüber Bernsteinsäuredehydrogenase. Erhöht man die Substratkonzentration, dann wird der Hemmstoff (Malonsäure) nach dem Gesetz der Massenwirkung wieder von der Fermentoberfläche verdrängt (20). Eine Hemmung der Atmungsfermente durch Dicarbonsäuremetaboliten scheint sehr unwahrscheinlich.

Die nötige Energie wird daher nicht aus dem Zitronensäurezyklus, sondern durch gesteigerte anaerobe Glykolyse, die keine CO_2 -Ausscheidung hat, gewonnen werden müssen.

Bei der Aufbereitung der Leberfette ergaben sich ebenfalls charakteristische Unterschiede zwischen Kontroll-, Adipin- und Decandisäure-Tauben. Die durchschnittliche Aktivität der Gesamtfette für Kontrolltauben beträgt $6,65 \cdot 10^4$ Imp./min. Die Gesamtfettwerte der Adipinsäuregruppen liegen alle um $3,5 \cdot 10^4$ Imp./min. Dies entspricht einer Verminderung des C^{14} -Einbaues auf knapp 50%. Die Decandisäure-Tauben, Gruppe II und III, weisen mit $2,71$ und $2,96 \cdot 10^4$ Imp./min. eine noch stärkere Hemmung des C^{14} -Einbaues in die Fraktion der Gesamtfette auf. Die Auftrennung der Gesamtfette in Neutralfette (N) und Phosphatide (P) gab die Möglichkeit, das Verhältnis N : P für den C^{14} -Einbau festzustellen. Um nicht nur eine qualitative, sondern auch eine quantitative Aussage machen zu können, wurden die spezifischen Aktivitäten (Imp./min $\cdot$ mg Trockensubstanz) gemessen und ins Verhältnis gesetzt. Zur besseren Einsichtnahme sind die Werte N : P und die Werte N : P für die spezifischen Aktivitäten nochmals gegenübergestellt.

Verhältnis der Aktivitäten N : P

Verhältnis der spez. Akt. N : P

Kontrolltauben;	N : P = 1 : 1,12	N : P = 1 : 0,87
Adipinsäuretauben;		

Gruppe I	:	N : P = 1 : 2,48	N : P = 1 : 1,20
Gruppe II	:	N : P = 1 : 2,55	N : P = 1 : 0,97
Gruppe III	:	N : P = 1 : 3,84	N : P = 1 : 1,15

Decandisäuretauben:

Gruppe I	:	N : P = 1 : 2,25	N : P = 1 : 0,88
Gruppe II	:	N : P = 1 : 1,49	N : P = 1 : 0,57
Gruppe III	:	N : P = 1 : 1,85	N : P = 1 : 0,73

Die Ergebnisse zeigen, daß unter Adipin- bzw. Decandisäurewirkung mehr C^{14} in die Phosphatidfraktion als in die Neutralfette eingebaut wird. Gleichartige Ergebnisse zeigten sich bei entsprechenden Versuchen mit Hungertauben (21). Eine Gesetzmäßigkeit zwischen den einzelnen Versuchsgruppen kann nicht festgestellt werden, nur scheint der Einbau in die Phosphatidfraktion der Adipinsäure-Tauben besonders stark. Durch die gleichzeitige Bestimmung der spezifischen Aktivitäten und deren Verhältnisse (N : P), ergibt sich ein ganz anderes Bild. Es läßt erkennen, daß gewichtsmäßig viel mehr Phosphatide als Neutralfette gebildet werden müssen, sonst wäre eine Umkehr der Verhältnisse nicht möglich (s. Aufstellung oben). Pro mg Trockensubstanz wird nämlich bei Adipin- und Decandisäure-Tauben durchschnittlich mehr C^{14} in die Fraktion der Neutralfette eingebaut. Hieraus ergibt sich ein ungefähres Gewichtsverhältnis von N : P = 1 : 3.

All diese Veränderungen im Fettstoffwechsel können wir nur vom biochemischen Verhalten der Adipin- bzw. Decandisäure her zu klären versuchen. Diese zweibasischen Säuren werden durch β -Oxydation, die von beiden Enden der C-Kette her angreifen kann (sog. $\beta\beta'$ -Oxydation), abgebaut. Doch scheint die Aktivierung der Dicarbonsäuren für diesen Vorgang in vivo schwierig zu sein, denn die Oxydation dieser Säuren erfolgt nur langsam und unvollständig. Nach Verabreichung von Undecandisäure (22) und Sebacinsäure (23) konnten Verkade und Bernhard an Hunden und Ratten nachweisen, daß die Säuren selbst und die um 2 -C Atome niedrigeren Dicarbonsäuren im Harn ausgeschieden wurden. Auch mit Deuterium markierte Adipin-, Kork-, Sebacinsäure und höhere Dicarbonsäuren wurden bei Hund und Ratte nicht im nennenswerten Maße verbrannt (24). Betrachtet man die energetische Ausbeute, die beim Abbau von mittleren Gliedern der homologen Dicarbonsäurereihe erreicht wird, so sind schon für die Akti-

vierung einer Dicarbonsäure 2 ATP (vorausgesetzt $\beta\beta'$ -Oxydation) nötig, während beim Fettsäureabbau nur 1 ATP erforderlich ist. Erschwerend kommt noch hinzu, daß beim Dicarbonsäureabbau, nicht wie bei der Fettsäurespirale, eine aktivierte Essigsäure nach der anderen abgespalten wird, sondern nur, wie die Versuche von Bernhard gezeigt haben, ein bis zwei Mole Acetyl-CoA gewonnen werden. Vom energetischen Standpunkt aus gesehen, sind diese Säuren für den Organismus uninteressant und bedeuten für ihn nur eine zusätzliche Belastung. Auch die schon erwähnte starke Beanspruchung der Alkalireserve im Blut dürfte sich negativ auf die Fettsynthese in der Leber auswirken (vgl. Diabetes mellitus). Die Verschiebung des gewichtsmäßigen Verhältnisses N : P zugunsten der Phosphatide liegt in der Funktion derselben begründet. Die Cholin-Phosphatide (sog. Lipotropen Substanzen) stellen erst die aktive und transportfähige Form der Triglyzeride dar (16).

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Wirkung von Adipin- bzw. Decandisäure auf den Fettstoffwechsel wurde an normal ernährten Tauben untersucht. Die Versuchstiere erhielten dreimal 150 mg, 250 mg oder 500 mg der oben genannten Säuren in den Kropf eingeführt. Ein Teil der Tauben wurde ohne Vorbehandlung für die Versuche verwendet (sog. Kontrolltauben).
2. Nach peroraler Gabe von 1 ml C^{14} -Na-Acetat wurden die Versuchstiere in einen Stoffwechselkäfig aus Glas gesetzt.
3. Die $C^{14}O_2$ -Ausscheidung wurde fraktioniert gemessen, nach 15, 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten. Unter Adipin- bzw. Decandisäure war die $C^{14}O_2$ -Ausscheidung gegenüber den Kontrolltauben verringert und das Maximum der Ausscheidung trat gegenüber den Kontrolltauben (60 Minuten) erst nach 120 Minuten verzögert auf.
4. Die Aufbereitung der Taubenleber erfolgte in Gesamtfette, Neutralfette und Phosphatide. Unter Adipinsäure war der Einbau von C^{14} in die Gesamtfette auf 50% reduziert. Die mit Decandisäure gefütterten Tauben zeigten eine noch stärkere Hemmung des C^{14} Einbaues auf ungefähr 40%.
5. Das Verhältnis der Aktivitäten, Neutralfette zu Phosphatiden (N : P), verschob sich unter Adipin- bzw. Decandisäure-Fütterung sehr stark zugunsten

der Phosphatide. Von N : P = 1 : 1,12 (Kontrolltauben) auf N : P = 1 : 3,84 (Adipinsäuregruppe III).

6. Die Bestimmung der spezifischen Aktivitäten (Imp./min. • mg) zeigte, daß pro Gewichtseinheit mehr C^{14} in die Neutralfette eingebaut wurde.

Herrn Professor Dr. W. SEITZ danke ich vielmals, daß er es mir ermöglichte, die vorliegende Arbeit im Isotopenlabor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik auszuführen.

Besonderen Dank sage ich Frau Dr. Dr. V. BRAND-NAGENGAST, die mir in allen Fragen jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herrn H. D. Weiss danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit im Labor.

LITERATURVERZEICHNIS

1. SCHOENHEIMER, R. und RITTENBERG, D.: J. biol. Chem. 114, 381, (1936)
2. RITTENBERG, R. und SCHOENHEIMER, R.: J. biol. Chem. 121, 235, (1937)
3. STETTEN, DE WITT und BOXER, G.E.: J. biol. Chem. 155, 231, (1944)
4. RITTENBERG, D. und BLOCH, K.: J. biol. Chem. 160, 417, (1945)
5. PIHL, A. und BLOCH, K.: J. biol. Chem. 183, 431, (1950)
6. BLOCH, K. und RITTENBERG, D.: J. biol. Chem. 159, 45, (1945)
7. LEHNINGER, A.L.: J. biol. Chem. 154, 309, (1944)
164, 292, (1946)
8. LIPMANN, F.: J. biol. Chem. 160, 173, (1945)
9. STADTMANN, E. R.: Fed. Proc. 9, 233, (1950)
10. OCHOA, S.: Physiol. Rev. 31, 56, (1951)
11. LYNEN, F.: Fed. Proc. 12, 683, (1953)
12. BURTON, K.: Biochem. J. 59, 44, (1955)
13. KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie
S. 178 (1961)
14. HAMPERL, H.: Lehrbuch d. Allg. Pathologie u. d.
Pathologischen Anatomie S. 320 (1960)
15. BRAND, V.v. und HELMREICH, E.: Biochem. Zschr. 328, 146, (1956)
16. SINGAL, HAZAN, SYDENSTRICKER, LITTLEJOHN: J. biol. Chem. Vol. 200, S. 807
17. KARRER, P.: Lehrbuch d. Organ. Chemie S. 303
(1959)

18. CALVIN, M., HEIDELBERGER, C., REID, J.C.,
TOLBERT, B.M., YANK-
WICH, P.E.: Isotopic Carbon (New York, 1949)
19. LEUTHARD, F.: Lehrbuch d. Physiolog. Chemie S. 338 (1954)
20. KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch d. Biochemie S. 66 (1961)
21. BRAND, V.v.: Biochem. Zschr. 331, S. 162 - 171 (1959)
22. VERKADE, P.E. und J. von Hoppe-Seyler's Zschr.f.physiolog. Chemie
DER LEE: 227, 213 (1934)
23. BERNHARD, K. und AN- Hoppe-Seyler's Zschr.f.physiolog. Chemie
DREAE, M.: 235, 103 (1937)
24. BERNHARD, K.: Helvetica Chimi Acta, 24, 1412 (1941)

LEBENS LAUF

Am 2. April 1937 wurde ich, Ernst WOLF, als Sohn des Krim. Amtmann Ernst Wolf und seiner Ehefrau Paula Wolf, geb. Bauer, in München geboren.

Von 1943 bis 1947 besuchte ich mit kurzen Unterbrechungen - wegen der Kriegseignisse zeitweise evakuiert - die Volksschule an der Schwanthalerstraße in München. Anschließend war ich Schüler der Ludwigs-Oberrealschule in der Landeshauptstadt. 1955 trat ich in die Oberrealschule München-Pasing über, wo ich 1958 das Reifezeugnis erhielt.

Im Wintersemester 1958/59 immatrikulierte ich mich an der Universität München, legte dann im Sommersemester 1959 das Vorphysikum und im Wintersemester 1960/61 das Physikum ab. Am 29. 7. 1964 habe ich mein Studium mit der Ablegung des Staatsexamens beendet.

